



Novedades terapéuticas: la ética de su prescripción

Autor: Fermín Valenzuela, farmacólogo jefe del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

 Cada año surgen en el mercado nacional e internacional un buen número de medicamentos que se publicitan como novedades terapéuticas. Recientemente se han registrado ante la Administración Federal de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos un promedio de 85 medicamentos; de éstos, sólo tres por año representan lo que podría considerarse una novedad terapéutica. La mayor parte de los medicamentos registrados ante las autoridades sanitarias mundiales no son realmente novedades, sino modificaciones estructurales de sales previamente conocidas, es decir, pasan a ser parte de una familia de fármacos. Por otro lado, también se observan registros de nuevos medicamentos que corresponden a cambios en su preparación farmacéutica, lo que les confiere diferencias en su comportamiento farmacocinético; en ocasiones esto se traduce en mejoras en los esquemas posológicos y, por tanto, en ventajas sobre algunas sales que se encuentran ya en el mercado. Lo anterior provoca confusión en los médicos.

Ejemplo de lo que se mencionó es la proliferación de dihidropiridinas (agentes bloqueadores del canal de calcio), con un

uso amplio en el tratamiento de la hipertensión arterial; de estatinas (agentes utilizados para la disminución de la síntesis del colesterol); de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ampliamente empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca) o los recientes competidores de estos medicamentos, que son los bloqueadores específicos de los receptores de angiotensina, como el losartán y sus derivados; y de diferentes tipos de antidiabéticos, como los derivados de las sulfonilureas y de las glitazonas.

Como se puede observar en esta pequeñísima lista, gran parte de los medicamentos *nuevos* están enfocados a enfermedades crónico-degenerativas, implican la dosificación individual, mediante procesos de ensayo y error, y deben ser tomados por periodos prolongados en la vida de los pacientes. La mayoría de estos medicamentos no representan verdaderos avances terapéuticos, aunque sí hay diferencias entre unos y otros, las cuales tienen que ver con la potencia y -en casi todos los casos- con la formulación (que los lleva a ser administrados un menor número de veces durante el día) mas no con su mecanismo de acción, ni con sus indicaciones. Esto lleva a establecer que las reacciones adversas esperadas de los *nuevos* fármacos serán las mismas que para los otros medicamentos de la misma familia, aunque los ➔

muy publicitados cambios en la potencia pueden dar como resultado un aumento en la severidad y frecuencia de las reacciones adversas, como fue el caso de la cerivastatina.

Algunos grupos que son igualmente promocionados como diferentes, pero que no son sino parte de familias previamente desarrolladas, son los analgésicos y muchos de los antibióticos y de los antihistamínicos. De acuerdo con los estándares de la industria farmacéutica, todos estos medicamentos se consideran de alto volumen de ventas, o bien, de un precio elevado en nichos establecidos.

Otro fenómeno frecuente es la utilización de viejos medicamentos con nuevas indicaciones, por ejemplo, el uso de los inhibidores de la recaptura de serotonina, los cuales han demostrado ser antidepresivos eficaces para el tratamiento de la disforia premenstrual. También podemos mencionar el uso de viejos antiepilépticos, como el ácido valproico, para el tratamiento del trastorno bipolar o de la indometacina para inhibir el trabajo de parto prematuro. Un caso similar es la aparición de nuevas marcas de ácido acetilsalicílico a dosis muy bajas para la prevención de la enfermedad trombótica. Todas estas son estrategias comerciales de las grandes compañías farmacéuticas para establecer su presencia en el mercado internacional.

Actualmente para lograr el registro de un producto farmacéutico ante la autoridad sanitaria se debe presentar una serie de estudios en los que se compruebe su seguridad y su eficacia. Tales estudios son escalonados y van desde muy pocos pacientes, muy controlados (en la fase temprana), hasta estudios multicéntricos que tienen por objeto demostrar la seguridad y la eficacia en poblaciones que semejen la realidad en la que se va a emplear el medicamento.

En estos estudios de fase 3, el número de participantes es, en promedio, de 3 mil, lo cual asegura que se pruebe la eficacia del medicamento y que surjan las reacciones adversas más frecuentes y en general aquellas estrechamente relacionadas con el mecanismo de acción y, por ende, esperadas. Cualquier reacción adversa con una incidencia menor a 1% no podrá ser adecuadamente detectada por esta clase de estudios.

Un aspecto en el que las autoridades sanitarias de muchos países están de acuerdo es la necesidad de contar con un muy eficiente sistema de farmacovigilancia, con el propósito de conocer, cuando los nuevos medicamentos entran al mercado, las reacciones adversas que provocan, sobre todo cuando éstos se empiezan a utilizar en poblaciones abiertas (en las que en muchas ocasiones se administran fármacos de manera concomitante) y en poblaciones específicas, como ancianos o niños. En términos generales, el tiempo que transcurre entre la introducción de un medicamento al mercado y la detección contundente de reacciones adversas de magnitud suficiente para que salga de éste o se restrinja su uso es de tres a siete años, tal como lo señalan los retiros del mercado de algunos fármacos durante el año 2001 y más recientemente en el 2004, entre los que se encuentran la cerivastatina, el bromuro de rapacuronio, el alozetron y la troglitazona.

Así pues, contar con un sistema eficiente de farmacovigilancia se convierte en una necesidad para emplear con buen tino los *nuevos* medicamentos. Aquí la principal preocupación del médico deberá ser contar con el conocimiento sobre los factores de seguridad de empleo en las condiciones específicas del paciente individual.

Algunos medicamentos han sido retirados del mercado debido a problemas secundarios a interacciones medicamentosas o alimenticias. Esto sucedió con la cisaprida (que sigue en el mercado mexicano y en muchos otros) y la terfenadina, que al ser administradas conjuntamente con inhibidores del citocromo CYP3A4 (la enzima responsable de su metabolismo), como el fluconazole o el jugo de toronja, producen elevaciones plasmáticas importantes, lo que prolonga el intervalo QT del ECG; esto puede resultar en una arritmia fatal, como la taquicardia ventricular helicoidal. Ello implica que los nuevos medicamentos deben ser probados en las capacidades de estimulación o inhibición que tienen sobre

sus enzimas metabolizadoras, pero también sobre los efectos que pudieran provocar en canales iónicos, en especial los cardiacos; ambas pruebas no son obligatorias en ninguna parte del mundo, aunque ya hay discusiones para incluir este tipo de evidencia en los requisitos de registro.

En últimas fechas gran parte de los estudios clínicos para lograr la aprobación de un nuevo medicamento ya no son realizados por entidades académicas, sino por organizaciones de investigación al servicio de las empresas farmacéuticas. Tal hecho ha dado lugar a debates sin fin en relación con cuestiones éticas, ya que estas organizaciones se convierten en subsidiarias temporales de la compañía y por ende juegan un papel de juez y parte en la evaluación de los nuevos medicamentos; en este sentido, muchos autores concuerdan en que es necesaria una regulación sobre la actividad de dichas empresas de investigación. Deben mencionarse también las discusiones éticas vinculadas con el desarrollo de estudios clínicos en donde la presión sobre los investigadores por parte de las compañías farmacéuticas es enorme, especialmente cuando los datos obtenidos no son de la entera satisfacción de los patrocinadores. Se han dado casos de bloqueo de publicaciones y de la no incorporación de los datos *negativos* en los expedientes de registro, entre otros.

Todo lo anterior se explica en función de las presiones comerciales existentes, pues si bien es cierto que uno de los papeles de la industria es el de socializar el conocimiento, también es verdad que tiene compromisos económicos bien establecidos y prioritarios con sus accionistas.

Además de la incertidumbre sobre la seguridad de los nuevos medicamentos y de que muy pocos de ellos constituyen verdaderos puntos de quiebre en el tratamiento médico está el factor de mercadeo, que todas las compañías farmacéuticas hacen. En nuestro país está prohibida, de manera

formal, la promoción directa con el paciente, por lo que ésta se dirige exclusivamente al médico, aunque siempre existen maneras de llegar al público mediante notas de prensa o a través de Internet. La promoción farmacéutica dirigida al médico consiste en resaltar las ventajas del nuevo medicamento sobre los existentes y, al mismo tiempo, esconder o minimizar sus aspectos negativos. Se trata de una actividad altamente desarrollada y profesional basada en aspectos psicológicos y, por lo tanto, es difícil sustraerse a ella. El uso de líderes de opinión en las primeras fases de la promoción y la presencia de las compañías farmacéuticas en eventos académicos de alto nivel están encaminados a dar credibilidad a sus productos novedosos. Existe una importante presión comercial sobre los médicos con argumentos no siempre bien sustentados y, en todos los casos, con un evidente sesgo comercial.

Otro aspecto que impacta la práctica de la prescripción es la presión que surge de los propios pacientes, sobre todo en el panorama actual, en el que se habla de una medicalización de la sociedad. Las grandes compañías farmacéuticas se encargan de que exista un flujo de información sobre las *novedades* terapéuticas y de que ésta llegue hasta los pacientes en forma de notas de prensa o mediante artículos de divulgación. Esta información es una fuente de presión para la prescripción de las *novedades* terapéuticas.

El indiscriminado manejo de la información, con todos los sesgos referentes a la comercialización de nuevos productos, da como resultado la creación de falsas expectativas entre los pacientes, siempre a la búsqueda del milagro o la curación mágica, sobre todo en aquellos con enfermedades crónico-degenerativas, invalidantes o mortales, como el SIDA.

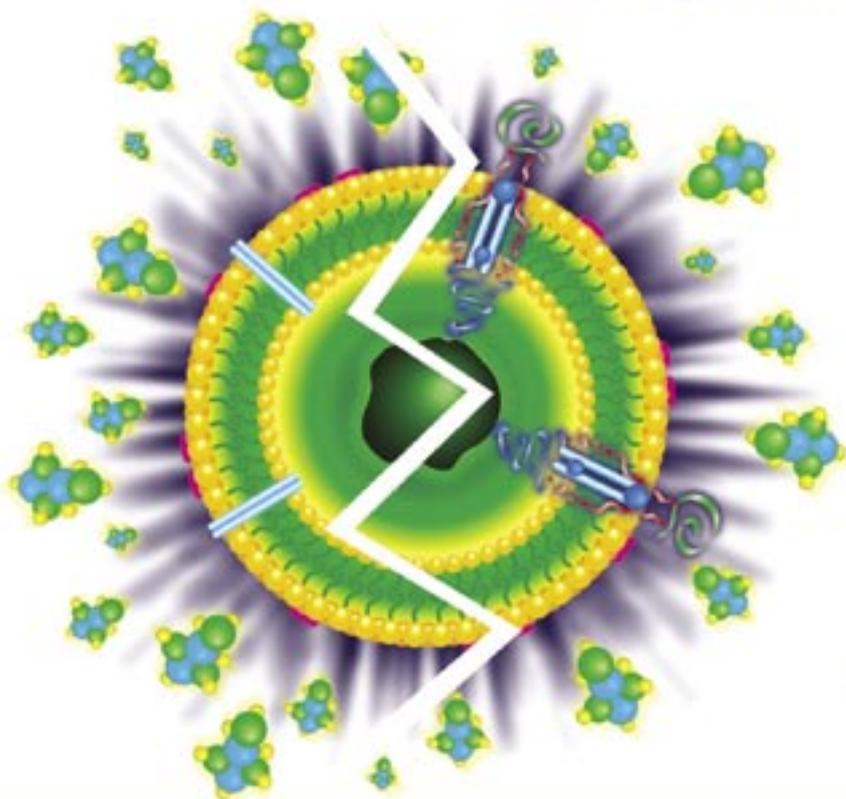
Las presiones comerciales y sociales a las que se halla sujeto un médico al momento de prescribir no siempre se acompañan de un análisis crítico de las bondades y ventajas que los *nuevos* medicamentos ofrecen sobre los existentes. Muchas veces los *nuevos* medicamentos no brindan ventajas considerables ni significativas. Tal es el caso de los analgésicos que actúan de manera selectiva ➔

DIMEFOR[®]

Metformina

Rompe la Resistencia a la Insulina

presente en el **90%**
de los pacientes con **DM2**



- Favorece la reducción de peso corporal y una vez logrado lo mantiene.
- No causa hipoglucemia.
- No agota la célula β del páncreas.
- Mejora la función endotelial.

 **DIMEFOR**[®] es el antihiper glucemiante que mejora el síndrome metabólico y modifica favorablemente las alteraciones secundarias debidas a Resistencia a la Insulina, como: hipertensión, obesidad e hiperlipidemia en pacientes con DM2 e IG.



inhibiendo a la ciclooxigenasa tipo 2, mejor conocidos como COX-2. Se había dicho que estos fármacos reducirían las erosiones gástricas producidas por los antiinflamatorios no esteroideos que no son selectivos, lo que disminuiría los efectos secundarios de estos medicamentos. Sin embargo, en un estudio muy bien diseñado y controlado que se publicó en el último número del 2002 del *New England Journal of Medicine* se demuestra con toda certeza que estos productos no tienen una diferencia significativa con el empleo de diclofenaco asociado con un inhibidor de la bomba de protones en lo que se refiere a erosiones de la mucosa gástrica. Este hecho es relevante dado el altísimo precio de estos fármacos comparado con el de los antiinflamatorios comunes.

En términos generales, se puede afirmar que el precio de las *novedades* terapéuticas está entre 50 y 300% por arriba de los otros productos con una eficacia terapéutica similar. La cuestión del precio es poco atendida en la consulta privada a menos que el paciente sea quien la mencione, y habrá que recordar que al menos hasta el año 2001 el costo de los medicamentos consistía en el 50% del costo total de la atención médica ambulatoria en los países de la OMC.

En resumen, podemos afirmar que fuera de contadas excepciones, que sí constituyen verdaderos parteaguas en la atención médica, gran parte de los medicamentos promocionados como novedosos no son tales: poseen una seguridad parcialmente demostrada, son fuertemente promocionados por las compañías farmacéuticas, representan un alto costo y generan presiones al prescribir difíciles de revertir.

Si la prescripción de cualquier fármaco obliga a valorar de manera adecuada los riesgos que implica contra las ventajas que representa, la elección de una novedad terapéutica debe ser hecha aún con más cuidado. En general, la prescripción de medicamentos se realiza con base en sus efectos terapéuticos, que es lo que se busca, pero se dejan de lado

otros aspectos que deberían ser básicos a la luz del conocimiento actual para lograr una cabal racionalidad en este importante acto médico.

El primer punto que se debe considerar no es sólo el efecto del fármaco, sino el mecanismo mediante el cual ejerce el efecto. El conocimiento del mecanismo de acción permite prever posibles efectos secundarios, interacciones funcionales con otros medicamentos y efectos en otros aparatos o sistemas distintos del sitio donde se espera ejerza su acción. Un ejemplo de esto es el efecto antiagregante plaquetario de los analgésicos inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 1.

Otra cuestión es la posibilidad de entender que en función del mecanismo de acción y cuando no exista una respuesta adecuada, se pueden combinar con otros medicamentos capaces de interferir con el cuadro fisiopatológico, que tengan un mecanismo de acción distinto, que actúen sobre un aspecto diferente del cuadro y que de esta forma se logre una sinergia terapéutica racional.

Los aspectos farmacocinéticos han cobrado cada vez más importancia al establecer un régimen terapéutico racional. De los eventos adversos que se reportan, 85% está relacionado con interacciones a nivel de las vías metabólicas. El conocimiento de la acción de las diversas familias de citocromos P-450, de su variabilidad genética, de las diferencias étnicas que se observan en su funcionalidad y en su densidad, la existencia de medicamentos bloqueadores potentes de estas enzimas y las interacciones que se pueden presentar a nivel metabólico han hecho que sea esencial el análisis de las vías metabólicas para evitar accidentes con la combinación de fármacos.

De la misma manera, la acumulación ocasionada por esquemas posológicos inadecuados, o bien, la falla terapéutica que se observa cuando éstos no se establecen de manera adecuada están íntimamente vinculados con los aspectos farmacocinéticos. Atrás deben quedar las prácticas en las cuales la posología se indicaba de acuerdo con lo que señalaba el panfleto de información, y se debe insistir en la necesidad de proponer esquemas individualizados. El empleo de cualquier fármaco implica que el médico sea capaz de dar segui- ➔

miento estrecho a la evolución de sus pacientes y cuidar la aparición de eventos adversos y fallas terapéuticas. Esto se suma a la información que debe ser proporcionada al paciente, de forma que éste se convierta en un *socio terapéutico* que sepa qué esperar, cuándo debe llamar al médico y cuándo no, cuándo debe hacer qué y cuándo debe simplemente saber que el que está teniendo es un efecto esperado. Si bien esto se aplica o debería aplicarse a cualquier fármaco, cuando se emplea un medicamento nuevo del que se tiene poca experiencia, estas recomendaciones tienen que redoblar.

Hay que recordar que aunque el fármaco ya esté en el mercado y haya pasado pruebas de eficacia y seguridad, éstas no estarán completas hasta que no haya transcurrido cierto tiempo en el mercado y haya sido consumido por un número considerable de pacientes. En un país como el nuestro, en el que carecemos de un sistema de farmacovigilancia efectivo, esto es doblemente relevante, pues no tendremos a nadie que nos informe al respecto. La información proveniente de otros lugares es fundamental para saber cuál está siendo el comportamiento del fármaco en cuestión.

El aspecto económico, que muchas veces se deja de lado, puede ser un tema central en la vida del paciente. En muchos casos el costo de las novedades terapéuticas es más alto que el de otros recursos terapéuticos disponibles. No olvidemos que al no existir competencia en los productos nuevos, puesto que están protegidos por la patente, su precio es establecido por el laboratorio de forma que en el tiempo de protección patentaria se obtengan tantas utilidades como sea posible, bajo los argumentos de que se está recuperando la inversión hecha en investigación y de que estos recursos se usan para la búsqueda de nuevas sus-

tancias terapéuticas. Sin embargo, lo que es un hecho es el alto costo de estos medicamentos. En algunas circunstancias se justifica su utilización, pero valdría la pena preguntarse si por el afán de seguir una moda o de ceder a las presiones comerciales o sociales se debe imponer al presupuesto del paciente una carga que con frecuencia lo lleva a no seguir las indicaciones en cuanto a número de dosis diarias o duración del tratamiento.

Sin duda, cada médico escoge, con base en su experiencia, su farmacopea personal, la cual debe construirse de manera cuidadosa y fundamentada tanto en los resultados obtenidos como en la información sólida recabada de fuentes científicas confiables que actualmente están disponibles en forma electrónica, las cuales son actualizadas periódicamente y son de libre acceso.

Las escuelas de medicina tienen la responsabilidad de formar a médicos con capacidad terapéutica crítica y con aptitudes para recabar información, evaluarla y usarla juiciosamente en el tratamiento de sus pacientes. Esta responsabilidad formadora deberá estar presente tanto en las aulas como en la vida cotidiana de los médicos que tienen contacto con colegas jóvenes y de una experiencia limitada. Tenemos esta misma responsabilidad de formación hacia nuestros pacientes, a quienes debemos incorporar en el ciclo terapéutico y hacerlos partícipes de su proceso de curación. **DOLOR**

Estimado médico, cualquier duda, comentario o sugerencia sobre esta publicación envíela al correo electrónico: cenactd@salud.gob.mx
Visítenos en Internet en la página: www.imbiomed.com